

표재성 방광암의 재발 및 진행에 대한 고용량 Epirubicin과 Bacillus Calmette-Guerin 방광 내 주입의 효과: 전향적 다기관 연구

Effect of Intravesical High Dose Epirubicin versus Bacillus Calmette-Guerin Instillation on the Recurrence and Progression of Superficial Bladder Cancer: A Prospective, Multicenter Study

Sung Joon Hong, Han Yong Choi¹, Han Jong Ahn², Choung Soo Kim², Won Jae Yang³

From the Department of Urology, Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Department of Urology, College of Medicine, ¹Sungkyunkwan, ²Ulsan University, ³Inje University, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the effects of intravesical high dose epirubicin instillation, the effect of epirubicin was compared with that of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) instillation on the recurrence and progression of superficial bladder cancer.

Materials and Methods: Between September 1999 and February 2002, a total of 174 patients, who received an 8-week course of high dose epirubicin (80mg/50ml) or a 6-week course of BCG, following a complete transurethral resection for superficial bladder cancer, were followed up. The recurrence-free survival (RFS) and progression-free survival (PFS) rates were analyzed in each groups.

Results: There were no significant differences in the overall RFS and PFS between the two groups. In the high risk group, the RFS of the BCG group was significantly higher than that of the epirubicin group ($p=0.014$), whereas there was no significant difference in the PFS. In the intermediate risk group, there were no significant differences in the RFS and PFS. However, when those patients with a previous history of bladder cancer were excluded, the RFS was significantly higher in the epirubicin group ($p=0.0036$). The incidence of local complications was higher in the high dose epirubicin group, but most of these were mild and self-limiting.

Conclusions: Intravesical high dose epirubicin instillation in the high risk superficial bladder cancer group had no benefit over that of BCG instillation in terms of RFS and complications. However, high dose epirubicin could be a good alternative for patients in the intermediate risk group and, so it would seem, for those with a first occurrence. (**Korean J Urol** 2005;46:677-682)

Key Words: Bladder cancer, Epirubicin, Bacillus Calmette-Guerin, Recurrence

대한비뇨기과학회지
제 46 권 제 7 호 2005

연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실, 비뇨의과학연구소,
¹성균관대학교, ²울산대학교,
³인제대학교 의과대학
비뇨기과학교실

홍성준 · 최한용¹ · 안한종²
김청수² · 양원재³

접수일자 : 2005년 1월 27일
채택일자 : 2005년 3월 18일

교신저자: 홍성준
세브란스병원 비뇨기과
서울시 서대문구 신촌동
134번지
☎ 120-752
TEL: 02-2228-2315
FAX: 02-312-2538
E-mail: sjhong346@yumc.
yonsei.ac.kr

서 론

표재성 방광암의 일차적 경요도 방광절제술 후 재발 및 진행에 영향을 주는 요인으로 종양의 병기, 분화도, 크기, 다발성 여부, 상피내암의 병발 유무, 치료 후 3개월 내 재발

여부 등이 보고되어 있다. 나쁜 예후인자가 있을 경우 재발이나 진행 등의 위험성이 높으므로 경요도 방광절제술 이외의 보조적 치료를 적극적으로 고려해야 한다. 표재성 방광암은 예후인자에 따라 저위험군, 중간위험군, 고위험군 등의 3가지 군으로 분류될 수 있다.¹ Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 방광 내 주입은 고위험군에서 방광암의 재발과

진행을 늦추는 가장 효과적인 방법으로 알려져 있지만,^{2,3} 저위험군에서는 과도한 치료로 보통 고려되지 않는다.⁴ 이에 반해 중간위험군, 즉 암 재발의 가능성은 높지만 진행의 가능성은 낮다고 판단되는 군에서는 어떤 약제를 주입할 것인지에 대해서 논란이 있다. BCG를 대체 보완할 적절한 항암제의 활용은 임상적으로 표재성 방광암의 치료에 있어서 선택의 폭을 넓혀 줄 수 있다는 점에서 유리하다. 이와 관련하여 최근 항암제인 epirubicin은 투여용량과 약제의 농도를 높일수록 표재성 방광암의 재발을 늦추는 효과가 크다는 것이 보고되었다.^{5,6}

이에 저자들은 표재성 방광암으로 경요도 방광절제술을 시행받은 환자를 대상으로 방광 내 고용량, 고농도의 epirubicin 주입이 통상적인 BCG 주입과 비교하여 각각 중간 및 고위험군 표재성 방광암의 재발, 진행에 어떠한 영향을 주는지 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상환자

1999년 9월부터 2002년 2월까지 3개 대학병원에서 경요도 방광절제술 후, 병리학적으로 확진된 Ta, T1 표재성 방광 이행상피세포암 환자를 대상으로 하였다. 경요도 방광절제술 시행 3개월 전에 방광 내 주입요법을 시행 받은 환자와 상부요로에 동반된 이행상피세포암이 있거나 과거 결핵을 앓은 병력이 있는 경우, 연령이 80세 이상이거나 진단 당시 면역억제 치료를 받고 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 각 환자를 2002년 제4회 European Association of Urology (EAU)의 지침에 따라 고위험군, 중간위험군, 저위험군 등 세 군으로 분류하였다 (Table 1).¹

2. 약제 및 투여방법

Epirubicin은 경요도 방광절제술 시행 후 24시간 안에 80

mg을 50ml 생리식염수에 섞어 방광 내에 주입하였고 이후 8주까지 매주 한 번씩 투여하여 총 640mg을 주입하였다. BCG는 경요도 방광절제술 시행 후 1-2주에 5×10^8 colony forming unit (CFU)을 주입한 후 6주까지 매주 한 번씩 주입하였다. 방광 내 주입 직후 환자의 체위를 변화시켰고 2시간 후 배뇨하도록 지도하였다.

3. 추적관찰

방광경 검사와 요세포검사를 경요도 방광절제술 후 1년까지는 3개월에 한 번씩, 그 후 5년까지는 6개월에 한 번씩 시행하였으며, 본 연구는 최소 2년 이상 추적된 환자를 대상으로 하였다.

4. 통계분석

양 군 간 표재성 방광암의 재발 및 진행을 log-rank test를 이용한 Kaplan-Meier survival curve로, 합병증 여부를 chi-square test로 비교하였고 p값이 0.05 미만일 때 의미있는 것으로 간주하였다. 통계프로그램은 윈도우용 SPSS 11.5판을 사용하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

총 환자는 174명이었으며 이 중 epirubicin을 투여받은 군은 80명, BCG를 투여받은 군은 94명이었다. 양 군 간에 나이와 추적관찰 기간의 차이는 없었다 (Table 2). EAU 지침에 따른 고위험군은 epirubicin, BCG 투여군에서 각각 30명 (37.5%)과 70명 (74.5%), 중간위험군은 35명 (43.8%)과 24명 (25.5%)이었으며, 저위험군은 epirubicin 투여군에만 15명 (18.8%)이었고 BCG 투여군엔 한 명도 없었다 (Table 3).

2. 무재발 생존율 (recurrence-free survival rate)과 무진행 생존율 (progression-free survival rate)

1) 전체 대상환자: Epirubicin 투여군의 경우 중간 추적기간 32개월 동안 80명 중 23명 (28.8%)의 환자에서 방광암이

Table 1. Classification of superficial bladder cancer according to the EAU guideline¹

Classification	Tumors
Low risk group	Single, Ta, G1, ≤3cm diameter
High risk group	T1, G3, multifocal or highly recurrent, CIS
Intermediate risk group	All other tumors, Ta-1, G1-2, multifocal, >3cm diameter

EAU: European Association of Urology, T: tumor, G: grade, CIS: carcinoma in situ

Table 2. Demographic data

	Epirubicin	BCG	p value
No. of patients	80	94	-
Median age (years)	62 (37-78)	61 (25-79)	0.818
Median follow-up (months)	32 (24-53)	34 (24-53)	0.797

BCG: Bacillus Calmette-Guerin

재발하였고, BCG 투여군은 34개월 중간 추적기간 동안 94명 중 32명 (34.0%)의 환자에서 재발하였다. 동일기간 중 근침윤성 방광암으로 진행한 환자는 epirubicin 투여군의 경우

8명 (10.0%), BCG 투여군은 10명 (10.6%)이었다. 양 군 전체 환자의 무재발 생존율과 무진행 생존율을 log-rank test로 비교 시 의미있는 차이는 없었다 ($p=0.8254$, 0.7818) (Fig. 1). 추적기간 중 epirubicin 투여군과 BCG 투여군의 무재발 생존율은 1년 시점에 각각 83%, 78%였고, 2년째는 78%, 74%, 3년째는 68%와 66%였다.

2) 고위험군 및 중간위험군 환자: 고위험군 환자만을 대상으로 했을 때, epirubicin 투여군은 30명 중 16명 (53.3%)의 환자에서 암이 재발하였고, BCG 투여군은 70명 중 22명 (31.4%)의 환자에서 재발하였다. 동일 기간 중 근침윤성 방광암으로 진행한 환자는 epirubicin 투여군의 경우 5명 (16.7%), BCG 투여군은 8명 (11.4%)이었다. 추적기간 중 epirubicin 투여군과 BCG 투여군의 무재발 생존율은 1년 시점에 각각 62%, 78%였고, 2년째는 57%, 76%, 3년째는 44%

Table 3. Classification of patients according to the EAU guideline

	Epirubicin	BCG
High risk group	30 (11)	70 (38)
Intermediate risk group	35 (35)	24 (24)
Low risk group	15 (15)	0 (0)
Total	80 (61)	94 (62)

EAU: European Association of Urology, BCG: Bacillus Calmette-Guerin, (): number of first occurrence cases

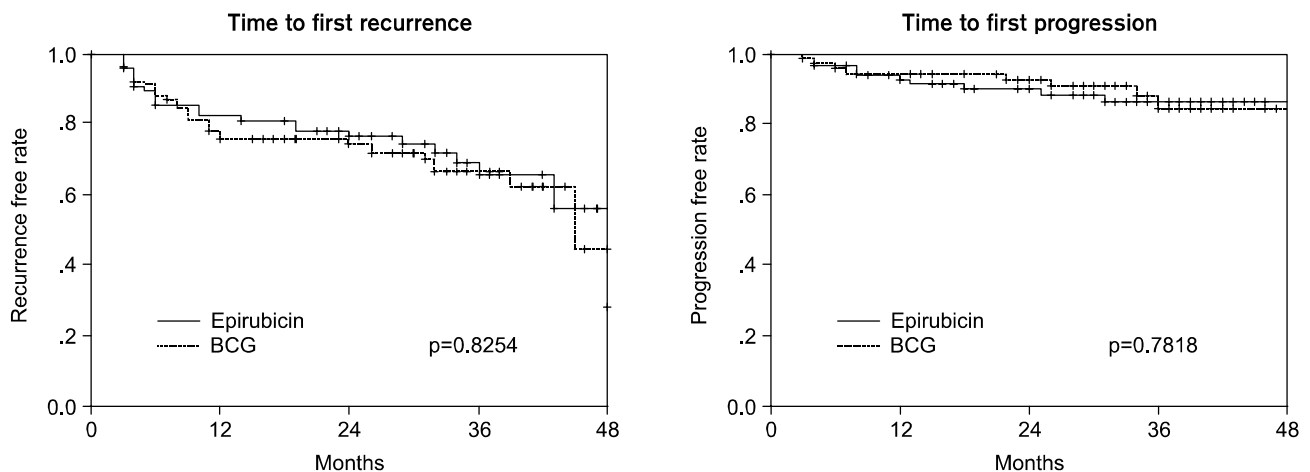


Fig. 1. Overall recurrence/progression-free survival rates. BCG: Bacillus Calmette-Guerin.

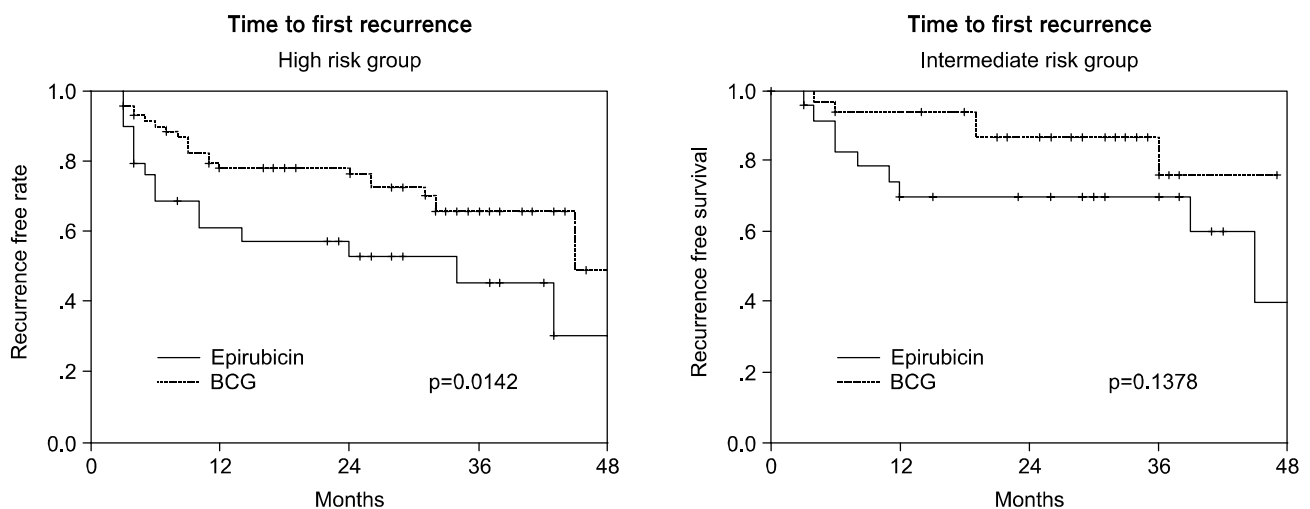


Fig. 2. Recurrence-free survival rate in the high/intermediate risk groups.

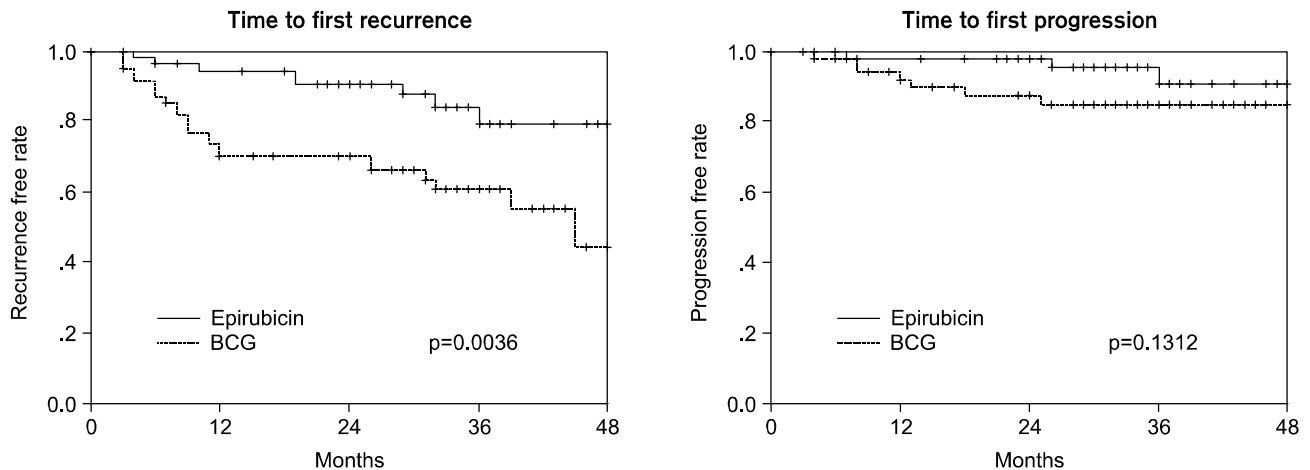


Fig. 3. Overall recurrence/progression-free survival rates in the first occurrence cases.

Table 4. Complications

	Epirubicin	BCG
Cystitis	26	17
Gross hematuria	17	14
Fever ($\geq 38.3^{\circ}\text{C}$)	5	11

BCG: Bacillus Camette-Guerin

와 65%였다. 무재발 생존율은 BCG 투여군이 의미있게 높았으나 ($p=0.0142$), 무진행 생존율은 두 약제 간에 차이가 없었다 ($p=0.5081$). 중간위험군의 경우 무재발 생존율, 무진행 생존율 모두 두 약제 간에 유의한 차이가 없었다 ($p=0.1378$, 0.9898) (Fig. 2).

3) 전체 초발환자: 방광암에 처음 이환된 초발환자만을 대상으로 했을 때는 epirubicin 투여군이 BCG 투여군보다 의미있게 무재발 생존율이 높았다 ($p=0.0036$) (Fig. 3).

3. 합병증

방광자극증상과 육안적 혈뇨 등의 국소합병증은 epirubicin 투여군이 53.8%, BCG 투여군이 33.0%로 epirubicin 투여군에서 유의하게 높게 나타났고 ($p=0.006$), 38.3°C 이상의 고열은 epirubicin 투여군과 BCG 투여군에서 각각 6.3%, 11.7%로 나타났다 ($p=0.215$) (Table 4).

고 찰

표재성 방광암에서 경요도 방광절제술 후 방광 내 BCG 주입은, 암의 재발을 억제하는 면에서 특히 고위험군 환자

에서는 항암제 주입에 비해 더 효과적이라는데 일반적으로 동의가 이루어지고 있다. 그러나 암의 진행보다는 재발의 위험성이 더 높은 다발성 및 재발성 Ta grade I 종양 같은 중간위험군의 경우엔 어떠한 치료가 더 효과적인지에 대해서 아직 논란이 있는 상태이다.⁷ 항암제나 BCG 모두 특별한 부작용 없이 무재발 생존율을 높이는 것으로 알려져 있지만 무진행 생존율까지 높이는지 여부는 확실치 않은 상태이고,⁸⁻¹⁰ 이 위험군에서 시행된 대부분의 무작위, 전향성 연구에서는 항암제보다 BCG의 효과가 더 좋은 것으로 보고되었으나, 일부에서는 차이가 없다는 보고도 있다.¹¹

본 연구에서 전체 환자의 3년 무재발 생존율은 epirubicin 투여군과 BCG 투여군에서 각각 68%, 66%로 양 군 간에 차이가 없었다. 그러나 본 연구는 각 투여군의 대상환자를 무작위로 선정하지 않았기 때문에 epirubicin 투여군보다 BCG 투여군이 전체 환자에서 고위험군 환자가 차지하는 비율이 더 높았다. 따라서 전체 환자에서의 양 군 간의 무재발 생존율이 비슷하게 나왔다고 해도 이 수치를 직접 비교하는 데는 무리가 있겠다.

van der Meijden 등¹⁰은 837명을 대상으로 한 BCG와 epirubicin의 무작위 비교연구에서, BCG를 주입한 군이 epirubicin을 주입한 군보다 유의하게 무재발 생존율이 높았다고 보고하였다. 이들은 경요도 방광절제술 후 1일 이내에 epirubicin 50mg을 50ml 생리식염수에 섞어 1주에 한 번씩 총 300mg을 주입하였고, BCG의 경우 5×10^8 CFU를 술 후 1-2주에 시작하여 6주에 걸쳐 주입하였으며, 이 후 양 군 모두 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36개월에 3주씩 같은 방법으로 주입하여 전체 환자군에서 추적기간 3년 무재발 생존율은 epirubicin 투여군은 49%, BCG 투여군은 65%로 보고하였다. 본 연구에서의 3년 무재발 생존율은 각각 68%와 66%였는데 수치

상의 비교에서는 epirubicin 투여군의 경우 본 연구의 결과가 van der Meijden 등¹⁰의 결과보다 더 높았지만 BCG 투여군에는 차이가 없었다. van der Meijden 등¹⁰의 연구는 BCG 유도요법까지 시행한 무작위 연구로 BCG 투여군에서 Ta와 Grade I, II인 환자의 비율이 T1, GIII보다 많았던 반면, BCG 유도요법만 시행한 본 연구의 경우 T1, GIII 환자의 비율이 더 높았다. 그럼에도 불구하고, 양 연구 간에 BCG 투여군의 3년 무재발 생존율에 차이가 없다는 점은 특기할 만하다. Lamm 등³이 보고한 대규모 무작위 연구에 의하면, 표재성 방광암 환자에서 BCG 유도요법만 시행한 군과 유도요법까지 시행한 군의 3년 무재발 생존율은 각각 50%와 76%로 보고되었다. 이 연구의 경우 대상환자의 3분의 1이 통상적으로 암의 재발 및 진행의 비율이 일반적인 표재성 방광암보다 더 높다고 받아들여지는 상피내암 환자로 본 연구와 van der Meijden 등¹⁰의 연구는 이 군의 환자를 분석에서 제외했다는 점을 고려할 때, van der Meijden 등¹⁰의 연구에서 3년 무재발 생존율 66%는 Lamm 등³의 연구에서의 76%에 비하면 상대적으로 매우 낮은 결과인 것으로 생각한다. 51례의 T1 환자를 대상으로 BCG 유도요법만 시행하여 74%의 상당히 높은 3년 무재발 생존율을 보고한 국내연구도 있었다.¹²

표재성 방광암의 방광 내 주입요법에서 epirubicin의 경우 현재까지 정해진 연구계획서(protocol)가 없는 상태이다. 암세포의 점막 내 생착은 재발에 있어서의 중요한 요인으로¹³ 항암제를 조기에 주입하면 잔존하는 암세포가 살상되어 결과적으로 재발을 일으키는 암세포가 방광점막에 생착할 기회를 잃는다. 실제로 몇몇 연구에서 이러한 항암제의 조기 주입이 장기적으로 암 재발을 억제하는 효과가 있다고 보고하였다.^{14,15} 그러나 Mitsumori 등⁵에 의한 최근의 연구에 의하면 epirubicin의 주입시기에 따른 효과의 차이는 없는 것으로 보고되었다. 그러나 이 연구에서는 조기 주입 시기의 정의를 술 후 3-5일로 했기 때문에 이들의 결과와 술 후 1일 내에 주입한 본 연구 및 다른 연구들과 비교할 수는 없겠다. Epirubicin을 비롯한 항암제의 효과는 총 투여용량과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 앞서 언급한 Mitsumori 등⁵의 연구에서는 epirubicin 30mg을 40ml의 생리식염수에 섞어 1주에 한 번씩 12번, 총 360mg을 방광에 주입한 경우 총 180mg을 주입한 군에 비해 2년 무재발 생존율이 28% 증가하였고, 이 경우 3년 무재발 생존율은 62%였다고 하였다. 주입된 항암제의 총량도 중요하지만 1회 주입되는 항암제의 농도도 중요하다. Kuroda 등⁶은 생리식염수 40ml에 epirubicin을 각각 20mg, 30mg, 40mg을 섞어 농도를 달리하여 주입 시, 총량을 360mg으로 맞추어도 1회 주입되는 항암제의 농도가 높을수록 무재발 생존율이 유의하게 증가하여

농도가 제일 높은 경우의 3년 무재발 생존율은 42%라고 보고하였다. 본 연구는 이전의 다른 연구들에 비해 상당히 고농도의 epirubicin (80mg/50ml)을 조기 (경요도 방광절제술 후 1일 이내)에, 고용량 (640mg)을 주입한 것으로 전체 환자를 대상으로 볼 때 epirubicin의 3년 무재발 생존율은 68%로 다른 연구들의 결과^{5,6,10,16}인 42-62%보다 대체적으로 높았다.

하지만 본 연구에서 고위험군 환자들의 경우 조기에 epirubicin을 고농도로 주입하고 투여총량을 늘린다 해도 3년 무재발 생존율은 44%로 통상적인 BCG 유도요법의 65%에 비해 무재발 생존율이 유의하게 낮았다. 이것을 고려해 보면, 고위험군인 경우에는 본 연구 정도의 epirubicin 연구계획서로도 BCG의 효과에는 미치지 못한다는 것을 알 수 있다. 다만, 중간위험군에서는 양 군 간에 무재발 생존율의 차이가 없으므로 이 경우 BCG 사용 이전에 일차적으로 고용량 epirubicin의 주입을 고려할 수 있을 것으로 보인다.

약제선택에 있어서 또다른 중요한 논점은 합병증의 문제이다. 보통 BCG는 항암제에 비해 약제에 의한 합병증이 높다고 알려져 있어 사용을 주저하는 경우가 있었으나 통상적인 용량만 사용할 경우 대부분의 합병증은 경미하며, 패혈증이나 폐렴, 간기능 부전과 같은 심각한 합병증은 드문 것으로 보고되어 있다.^{10,17} 본 연구에서는 일반적으로 받아들여지는 결과와 달리 epirubicin 투여군의 국소 합병증이 BCG 투여군보다 더 높게 나왔는데 이것은 다른 연구들에 비해 상대적으로 고농도의 epirubicin이 술 후 조기에 주입된 것에 원인이 있을 것으로 생각한다. 하지만 모든 합병증은 경미하였고 보존적인 방법으로 치유될 수 있었다.

본 연구에서 특히 과거 방광암의 병력이 없는 초발암 환자만 비교했을 때, BCG 투여군에 비해 epirubicin 투여군의 무재발 생존율이 더 높은 것으로 나타났다. 그러나 대상환자 중 고위험군 환자의 비율이 BCG 투여군에서 더 높았기 때문에 직접적인 비교는 어렵다고 보이며, 이에 대해서는 더 많은 환자들에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다. 또한 두 약제 간의 비교에 있어서 무진행 생존율 및 사망률의 차이를 평가하기 위해서는 보다 장기적인 추적 필요할 것으로 생각한다.

결 론

고위험군 표재성 방광암에서 1회 80mg의 고용량 epirubicin 방광 내 주입은 BCG에 비해 의미있게 무재발 생존율이 낮고, 국소부작용이 상대적으로 심해 BCG를 능가하는 이점이 없는 것으로 생각한다. 그러나 중간위험군 환자에서는 양 군 간에 무재발 생존율에 차이가 없고, 초발환자

들의 경우에는 epirubicin 투여군이 상대적으로 높은 무재발 생존율을 보임으로써 선별주입에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C, the EAU working group on oncological urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41:105-12
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991;325:1205-9
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-9
- Vegt PD, Debruyne FM, van der Meijden AP. Bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer: consensus and controversies. *Eur Urol* 1995;27:89-95
- Mitsumori K, Tsuchiya N, Habuchi T, Li Z, Akao T, Ohyama C, et al. Early and large-dose intravesical instillation of epirubicin to prevent superficial bladder carcinoma recurrence after transurethral resection. *BJU Int* 2004;94:317-21
- Kuroda M, Nijima T, Kodake T, Akaza H, Hinotsu S. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer-The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur Urol* 2004;45:600-5
- van der Meijden PM. Is intravesical BCG superior to chemotherapy? In: Kurth KH, Mickisch GH, Schroder FH, editors. *Renal, bladder and prostate cancer, an update*. 1st ed. New York: The Parthenon Publishing Group; 1999;227-34
- Kurth K, Tunn U, Ay R, Schroder FH, Pavone-Macaluso M, Debruyne F, et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997;158:378-84
- Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffieux C, van der Meijden A, Parmar MK, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage Ta, T1 bladder cancer. *J Urol* 1996;156:1934-40
- van der Meijden AP, Brausi M, Zamboni V, Kirkels W, de Balincourt C, Sylvester R. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genito-urinary group randomized phase III trial. *J Urol* 2001;166:476-81
- Lamm DL, van der Meijden AP, Akaza H, Brendler C, Hedlund PO, Mizutani Y, et al. Intravesical chemotherapy and immunotherapy: How do we assess their effectiveness and what are their limitations and uses? *Int J Urol* 1995;2(Suppl 2):23-35
- Kim KJ, Chung JY, Noh CH. Prophylactic effect of intravesical epirubicin and bacillus Calmette-Guerin therapy in stage T1 bladder cancer. *Korean J Urol* 2001;42:919-23
- Takahashi T, Habuchi T, Kakehi Y, Mitsumori K, Akao T, Terachi T, et al. Clonal and chronological genetic analysis of multifocal cancers of the bladder and upper urinary tract. *Cancer Res* 1998;58:5835-41
- Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol* 1996;155:1233-8
- Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993;149:749-52
- Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, Kotake T. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer* 1999;86:1818-26
- Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:596-600